

## بقای بدون بیماری در بیماران سرطان پستان و تعیین عوامل موثر

دکتر رضا خدابخشی: انکولوژیست، بیمارستان شهید فیاض بخش، تهران، ایران. rokhi17@yahoo.com

\* دکتر محمود رضا گوهری: استادیار گروه آمار دانشکده مدیریت و اطلاع رسانی، مرکز تحقیقات مدیریت بیمارستانی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران (\* مؤلف مسؤول). m-gohari@sina.tums.ac.ir

زینب مقدمی فرد: کارشناس ارشد آمار زیستی، دانشکده مدیریت و اطلاع رسانی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران. moghadam.golnar@gmail.com

دکتر حسین فoadzi: انکولوژیست، بیمارستان شهید فیاض بخش، تهران، ایران. hfoadzi@yahoo.com

نسیم وهابی: کارشناس ارشد آمار زیستی، دانشکده مدیریت و اطلاع رسانی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران. nasim\_vahabi@yahoo.com

تاریخ پذیرش: ۹۰/۸/۳

تاریخ دریافت: ۹۰/۶/۸

### چکیده

**زمینه و هدف:** سرطان پستان یکی از شایع ترین سرطان ها در زنان به خصوص در منطقه مدیترانه شرقی می باشد. بقای بدون بیماری یکی از متداول ترین معیارها، برای ارزیابی درمان بیماران سرطانی است که در مطالعات، عوامل مختلفی برای آن شناخته شده است. هدف از این مطالعه، برآورد بقای بدون بیماری در بیماران سرطان پستان مراجعه کننده به یکی از بیمارستان های مرجع در درمان این بیماران و تعیین عوامل موثر بر آن می باشد.

**روش کار:** این مطالعه یک مطالعه مقطعی است. طی سال های ۱۳۸۴ تا ۱۳۸۶ تعداد ۱۵۳ زن مبتلا به سرطان پستان، برای درمان به بیمارستان شهید فیاض بخش تهران مراجعه نمودند. این بیماران در هنگام پذیرش دارای متاستاز نبوده و تحت عمل جراحی ماستکتومی رادیکال یا جراحی حفظ پستان BCS قرار گرفته و پس از آن درمان های کمکی دریافت نمودند. بیماران تا فروردین سال ۱۳۹۰ مورد پیگیری قرار گرفته و آخرین وضعیت آنان ثبت گردید. متاستاز بیماران توسط یکی از روش های بیوشیمی، اشعه X، اولتراسوند یا افزایش در مارکرهای خونی سرطان که در نهایت مورد تأیید انکولوژیست بوده مشخص و ثبت گردیدند.

برای تحلیل داده ها از مدل رگرسیون نیمه پارامتری کاکس به صورت اولین زمان شکست (Time to first failure) استفاده گردید. برآورد تابع بقای بدون بیماری به روش برآورد کاپلان مایر در نرم افزار R انجام شد.

**یافته ها:** از بین ۱۳۳ بیمار مورد مطالعه، ۲۵ بیمار (۱۸/۸٪) فوت کردند و ۱۰۸ بیمار (۸۱/۲٪) زنده ماندند. در بین بیمارانی که زنده ماندند، ۹۹ نفر (۷۴/۴٪) بدون متاستاز و ۹ نفر (۶/۸٪) نیز دارای متاستاز بودند. با استفاده از برآورد کاپلان مایر میانه زمان بقای بدون بیماری برای بیماران سرطان پستان، برابر با ۶۴ ماه و نرخ بقای پنج ساله بدون بیماری بیماران، برابر ۷۲ درصد برآورد گردید. افزایش بقای بدون بیماری با پایین بودن درجه بدخیمی تومور، کم بودن تعداد گره های درگیر، گیرنده استروژن منفی، HER2 منفی رابطه داشته و این عوامل به عنوان عوامل پیش آگهی دهنده بقای بدون بیماری تعیین شدند. مطابق با یافته های مطالعه، نسبت بخت وقوع متاستاز یا مرگ در بیماران HER2 مثبت ۲/۴۶ برابر بیماران HER2 منفی است. همچنین بیماران با درجه بدخیمی سطح سه، ۱/۶۹ برابر بیماران سطح دو دچار مرگ یا متاستاز می شوند. بیماران با گیرنده استروژن منفی ۲/۲۷ برابر بیماران ER منفی امکان تجربه مرگ یا متاستاز را دارا هستند.

**نتیجه گیری:** این مطالعه نشان می دهد عوامل گیرنده استروژن، HER2، درجه بدخیمی تومور و تعداد گره های درگیر بر بقای بدون بیماری سرطان پستان موثر بوده اما دلیلی بر نقش پیش آگهی دهنده اندازه تومور، سن بیمار و PR یافت نگردید. در بسیاری از موارد بیماران در مراحل پیشرفته برای درمان مراجعه نموده اند که لزوم آگاهی بخشی به زنان جامعه را در خصوص بیماری سرطان پستان جهت تشخیص زود هنگام بیماری آشکار می نماید.

**کلیدواژه ها:** سرطان پستان، عود، متاستاز، بقای بدون بیماری.

### مقدمه

رتبه اول را در بین زنان ایرانی داشته است (۳). مطالعه ای در شهر تهران نشان می دهد که نسبت این سرطان در تهران ۵/۲۵ درصد، در بین زنان است (۴). در پزشکی عود و برگشت بیماری از مواردی است که در ارزیابی نتیجه درمان مورد بررسی قرار می گیرد. در بیماری سرطان، برگشت بیماری به صورت متاستاز در

سرطان پستان یکی از شایع ترین سرطان ها در زنان به خصوص در منطقه مدیترانه شرقی می باشد (۱). با توجه به گزارشات، در ایالات متحده از هر ۸ زن، یک نفر مبتلا به سرطان پستان می شود (۲). در ایران ۱۶ درصد از کل سرطان ها مربوط به سرطان پستان می باشد که

## روش کار

طی سال های ۱۳۸۴ تا ۱۳۸۶ تعداد ۱۵۳ زن مبتلا به سرطان پستان، برای درمان به بیمارستان شهید فیاض بخش تهران مراجعه نمودند. این بیماران در هنگام پذیرش دارای متاستاز نبوده و تحت عمل جراحی ماستکتومی رادیکال یا جراحی حفظ پستان BCS قرار گرفته و پس از آن درمان های کمکی دریافت نمودند. در طی این مطالعه مقطعی طی پنج ماه پرونده های بیماران مورد بررسی قرار گرفت و بیماران تا فروردین سال ۱۳۹۰ مورد پیگیری قرار گرفته و آخرین وضعیت آنان ثبت گردید.

متاستاز بیماران توسط یکی از روش های بیوشیمی، اشعه X، اولتراسوند یا افزایش در مارکرهای خونی سرطان که در نهایت مورد تأیید انکولوژیست بوده مشخص و ثبت گردیدند. آخرین وضعیت فرد از جهت زنده بودن یا وقوع متاستاز از طریق تماس تلفنی به دست آمد و تعداد ۲۰ بیمار که در فرآیند پیگیری دارای وضعیت نهایی نامعلومی بودند از مطالعه کنار گذاشته شده و در نهایت تحلیل داده ها بر روی ۱۳۳ بیمار انجام گرفت.

متغیرهای کمکی که در این مطالعه برای به دست آوردن عوامل پیش آگهی وقوع متاستاز پس از جراحی مورد بررسی قرار گرفتند عبارتند از: سن بیمار (در زمان جراحی)، اندازه تومور، درجه بدخیمی تومور و تعداد لنف های درگیر، مرحله بیماری، گیرنده استروژن (ER)، گیرنده پروستروژن (PR)، گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی انسانی ۲ (HER2) بودند. برای تحلیل داده ها از مدل رگرسیون نیمه پارامتری کاکس به صورت اولین زمان شکست (Time to first failure) استفاده گردید (۱۴-). ۱۱). متغیر زمان در این مدل، زمان تا وقوع اولین پیشامد، یعنی مرگ یا متاستاز در نظر گرفته شد. برآورد تابع بقای بدون بیماری به روش برآورد کاپلان مایر در نرم افزار R انجام شد و مقادیر احتمال کمتر از ۰/۰۵ معنی داری در نظر گرفته شد.

## یافته ها

سن بیماران مورد مطالعه بین ۲۳ تا ۸۱ سال با میانگین ۵۱/۳ و انحراف معیار ۱۱/۲ سال بود. میانه زمان پیگیری بیماران برابر با ۶۳ ماه بود. از بین ۱۳۳ بیمار مورد مطالعه، ۲۵ بیمار (۱۸/۸٪) فوت کردند و ۱۰۸ بیمار

همان عضو یا اعضای دیگر بدن بروز پیدا می کند. وقوع متاستاز سبب کاهش طول عمر بیمار و هم چنین پایین آمدن کیفیت زندگی بیمار می شود. متاستاز تومور به عنوان یک پیامد، از دو جنبه دارای اهمیت است، متاستاز نشانه ای از غلبه بیماری بر درمان قبلی و نیاز بیمار به درمان مجدد می باشد (۵و۶).

بقای بدون بیماری یکی از متداول ترین معیارها، برای ارزیابی درمان بیماران سرطانی است که در مطالعات، عوامل مختلفی برای بقای بدون بیماری شناخته شده است. زمان بقای بدون بیماری، از شروع بیماری تا زمان رویداد متاستاز، یا مرگ بیمار تعریف می شود (۷و۸). نتایج مطالعات نشان دادند که استفاده از درمان جراحی و شیمی درمانی در زنان جوان تر و درمان های هورمونی مانند تاموکسی فن و لترازول در زنان یائسه مبتلا به سرطان پستان زودرس، به طور چشمگیری خطر ابتلا به عود سرطان (۴۳٪) را کاهش داده و به طور قابل توجهی بقای بدون بیماری را بهبود می دهد. براساس نتایج حاصل از یک کارآزمایی بالینی در آکسفورد انگلستان، بیش از ۵۰٪ از عود سرطان پستان در زنان بعد از ۵ سال پس از تشخیص اولیه رخ می دهد که استفاده از درمان هورمونی تاموکسی فن، باعث کاهش خطر عود سرطان پستان در طول پنج سال اول بعد از جراحی شده است (۹). در پژوهش ها نشان داده شده است که بقای بیماران سرطان پستان با عوامل، HER2، گیرنده استروژن و گیرنده پروستروژن مثبت که درمان های کمکی دریافت کردند بالاتر از بیمارانی بود که درمان کمکی دریافت نکردند (۱۰).

آگاهی از عوامل پیش آگهی دهنده، برای بقای بیماران سرطان پستان، نقش مهمی در فرآیند درمان و مراقبت از بیماران، ایفا می نماید. اگر چه تاکنون مطالعات مختلفی برای تعیین عوامل موثر بر بقای بدون بیماری و برآورد طول مدت بقا در بیماران سرطان پستان انجام شده است، اما مطالعات بر روی بیماران کشور، دارای ویژگیهای متفاوتی از بیماران سایر کشورها می باشند که چندان مورد توجه قرار نگرفته است. عوامل تعیین شده در هر مطالعه، در بسیاری موارد متفاوت با سایر مطالعات بوده و میزان تاثیر عوامل نیز مورد بحث می باشد. هدف از این مطالعه، برآورد بقای بدون بیماری در بیماران سرطان پستان مراجعه کننده به یکی از بیمارستان های مرجع در درمان این بیماران و تعیین عوامل موثر بر آن می باشد.

جدول ۲- برآورد اثرات متغیرهای کمکی بر روی خطر متاستاز سرطان پستان در رگرسیون کاکس تک متغیره

عوامل خطر	برآورد	خطای استاندارد	نسبت بختها (OR)	p value
سن	-۰/۰۲	۰/۰۱	۰/۹۷	۰/۰۹
گیرنده استروژن	-۰/۷۳	۰/۲۸	۰/۴۸	۰/۰۱۲*
گیرنده پروژستروژن	-۰/۴۷	۰/۲۹	۰/۶۱	۰/۰۹
HER2	۰/۹۹	۰/۳۴	۲/۷۱	۰/۰۰۳*
اندازه تومور	۰/۰۹	۰/۱۷	۱/۱۰	۰/۵۸
تعداد گره‌های درگیر	۰/۵۸	۰/۱۶	۱/۷۹	۰/۰۰۱*
درجه بدخیمی تومور	۰/۷۰	۰/۲۴	۲/۰۲	۰/۰۰۴*

جدول ۳- برآورد اثرات متغیرهای کمکی بر روی خطر متاستاز سرطان پستان در آنالیز چند متغیره

عوامل خطر	برآورد	خطای استاندارد	نسبت بختها (OR)	p-value
گیرنده استروژن	-۰/۸۱	۰/۳۳	۰/۴۴	۰/۰۱*
HER2	۰/۹۰	۰/۳۴	۲/۴۶	۰/۰۰۸*
مرحله بیماری	۰/۵۳	۰/۲۵	۱/۶۹	۰/۰۳*
تعداد گره‌های درگیر	۰/۶۳	۰/۱۸	۱/۸۸	۰/۰۰۱*

برای ۳۸ نفر (۲۸/۶٪) از بیماران این پژوهش، هیچ درمان هورمونی اختصاص داده نشد و ۷۵ نفر (۵۶/۴٪) درمان تاموکسی فن دریافت کردند. چهار بیمار (۳/۱۱٪) نیز درمان هورمونی غیر از تاموکسی فن و لتروزال دریافت نمودند. در جدول ۱ ویژگی‌های مختلف بیماران مبتلا به سرطان پستان ارائه شده است. متاستاز اول بیشتر در مغز و کبد و متاستاز دوم عمدتاً در مغز رخ داده بود. با استفاده از برآورد کاپلان مایر میانه زمان بقای بدون بیماری برای بیماران سرطان پستان، برابر با ۶۴ ماه برآورد گردید و نرخ بقای پنج ساله بدون بیماری برای بیماران برابر ۷۲ درصد به دست آمد.

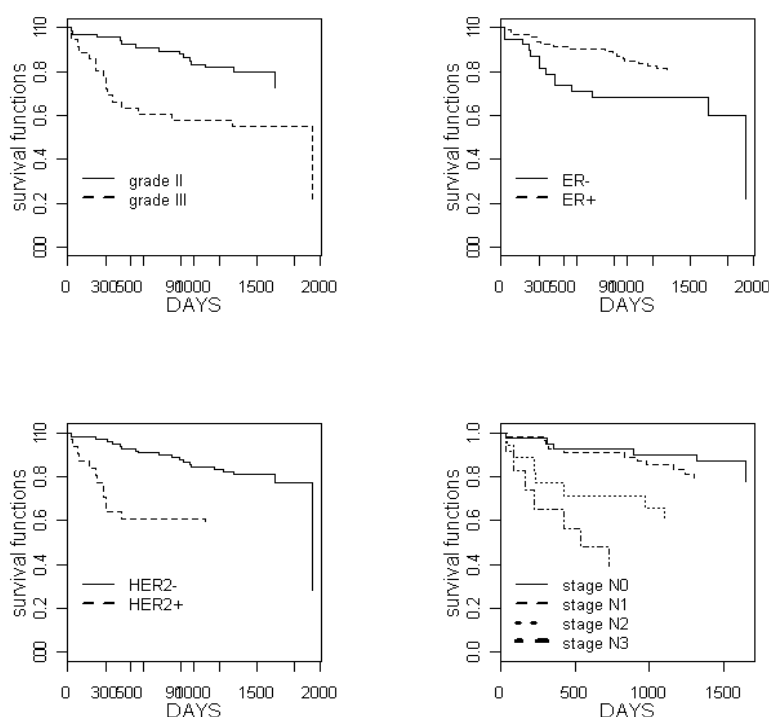
برای تعیین عوامل موثر بر بقای بدون بیماری ابتدا یک مدل کاکس تک متغیره انجام شد که در آن متغیرهای مرحله بیماری، گیرنده استروژن، گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی انسانی ۲ (HER2)، تعداد گره‌های درگیر به عنوان عوامل موثر شناخته شدند (جدول ۲). در مرحله بعد متغیرهای معنی دار وارد مدل چندگانه شدند که در نهایت، افزایش بقای بدون بیماری با پایین بودن درجه

جدول ۱- ویژگی‌های بیماران سرطان پستان در بیمارستان فیاض بخش تهران طی سال‌های ۱۳۸۴-۱۳۸۶

متغیر	تعداد	درصد
درجه بدخیمی تومور		
I	۱۶	۱۲
II	۶۶	۴۹/۶
III	۳۵	۲۶/۳
نامعلوم	۱۴	۱۰/۵
اندازه تومور		
کمتر از ۲ سانتی متر	۲۱	۱۵/۸
بین ۲ تا ۵ سانتی متر	۶۴	۴۸/۱
بیش از ۵ سانتی متر	۲۸	۲۱/۱
تهاجم پوست، قفسه سینه	۱۲	۹
نامعلوم	۶	۴/۵
تعداد گره‌های درگیر		
صفر	۳۹	۲۹/۳
یک تا ۳	۵۵	۴۱/۴
بین ۳ تا ۱۰	۱۷	۱۲/۸
بیش از ۱۰	۱۱	۸/۳
نامعلوم	۹	۶/۸
نوع جراحی		
ماستکتومی	۱۰۴	۷۸/۱
برداشتن سینه	۲۹	۲۱/۸
نوع درمان		
بدون درمان هورمونی	۳۸	۲۸/۶
تاموکسی فن	۷۵	۵۶/۴
لتروزال	۱۶	۱۲
درمان‌های دیگر	۴	۳/۱۱

(۸۱/۲٪) زنده ماندند. در بین بیمارانی که زنده ماندند، ۹۹ نفر (۷۴/۴٪) بدون متاستاز و ۹ نفر (۶/۸٪) نیز دارای متاستاز بودند و کل افرادی که فوت کردند دچار متاستاز شده بودند.

عود و متاستاز علاوه بر پستان در کبد، ریه، استخوان، عود محلی، غدد لنفاوی، مغز و چشم و سر ظاهر گردید. ۳۴ بیمار (۲۵٪)، دچار متاستاز اول شدند و از بین این ۳۴ نفر، ۱۱ نفر (۸٪) متاستاز دوم را تجربه کردند. ۱۶ نفر (۱۲ درصد) از بیماران سرطان پستان مورد مطالعه دارای درجه بدخیمی سطح یک، ۶۶ نفر (۴۹/۶٪) سطح دو و ۳۵ نفر از بیماران نیز تومورهای با درجه بدخیمی سه داشتند. ۳۹ نفر (۲۹٪) از بیماران بدون گره لنفاوی درگیر و ۲۸ نفر (۲۱ درصد) بالای ۴ گره لنفاوی درگیر داشتند.



شکل ۱- منحنی بقای بیماران به تفکیک هر یک از عوامل پیش آگهی معنی دار در مدل رگرسیونی کاکس

مطالعه برابر با ۵۱/۳ بود که با یافته سایر مطالعات انجام شده در کشور که میانگین سنی بیماران سرطان پستان را عمدتاً بین ۴۵ تا ۵۰ سال گزارش کرده اند منطبق می باشد. توزیع سنی زنان دارای سرطان پستان در کشور نشان می دهد که سن تشخیص بیماری در کشور از کشورهای اروپای غربی و آمریکای شمالی پایین تر می باشد و زنان زودتر به این بیماری دچار می شوند که توسط مطالعات انجام شده در این زمینه در داخل کشور تایید می شود (۱۳ و ۵) که البته با هرم سنی جمعیت کشور نیز متناسب است. ارتباط بین سن و بقای بدون بیماری در مطالعات مختلف نتایج متفاوتی داشته است. در حالی که در برخی از مطالعات نشان داده شده است که بالا بودن سن بیمار در هنگام تشخیص با بقای فرد رابطه معکوس دارد (۱۴ و ۱۵). مطالعاتی نیز ارتباط معنی داری بین سن و بقای بیماران گزارش نکرده اند (۱۶ و ۱۷). در مطالعه حاضر نیز سن به عنوان یک عامل پیش آگهی دهنده برای بروز متاستاز یا مرگ بیماران شناخته نشد. میانه زمان بقای بدون بیماری در این مطالعه برابر با ۶۴ ماه محاسبه گردید و نرخ بقای پنج ساله بدون بیماری برای بیماران برابر ۷۲ درصد به دست آمد. در مطالعه میرزایی و همکاران طول عمر بدون بیماری پنج

بدخیمی تومور، کم بودن تعداد گره های درگیر، گیرنده استروژن منفی، HER2 منفی رابطه داشته و این عوامل به عنوان پیش آگهی دهنده بقای بدون بیماری، تعیین شدند (جدول ۳). مطابق با یافته های این جدول، نسبت شانس وقوع متاستاز یا مرگ در بیماران HER2 مثبت ۲/۴۶ برابر بیماران HER2 منفی است (فاصله طمینان ۹۵٪ (۱/۴،۲۶/۷۹)). هم چنین بیماران با درجه بدخیمی سطح سه، ۱/۶۹ برابر بیماران سطح دو دچار مرگ یا متاستاز می شوند (فاصله طمینان ۹۵٪ (۱/۰۳،۲/۷۵)). بیماران با گیرنده استروژن مثبت ۲/۲۷ برابر بیماران ER منفی امکان تجربه مرگ یا متاستاز را دارا هستند (فاصله اطمینان ۹۵٪ (۱/۱۹،۴/۳۴)). شکل ۱ منحنی بقای بیماران را به تفکیک هر یک از عوامل پیش آگهی معنی دار در مدل نشان می دهد.

### بحث و نتیجه گیری

در این مطالعه برآورد تابع بقای بدون بیماری و عوامل موثر بر آن پس از درمان بیماران مبتلا به سرطان پستان مراجعه کننده به بیمارستان فیاض بخش تهران که بیمارستان مرجع تامین اجتماعی برای درمان سرطان ها است، مورد بررسی قرار گرفت. میانگین سن بیماران مورد

## تقدیر و تشکر

نویسندگان بدین وسیله نهایت تشکر و سپاسگزاری خود را از مدیران و کارکنان بیمارستان فیاض بخش که پژوهشگران را در انجام مراحل مختلف این پژوهش یاری نمودند اعلام می دارند.

## منابع

1. World health organization regional office for the eastern Mediterranean Alexandria, Egypt. Guidelines for the Management of Breast Cancer. 1995. Available from: URL: <http://www.WHO.net>
2. Christensen BL, Kockro EO. Care of patient with reproductive disorders. In: Adult health nursing. New York: Mosby; 2003.
3. Cancer Registry Report in Iran. Center of management of noncontiguous diseases. Ministry of Health and Medical Education; 2004.
4. Shamsa AZ, Mohagheghi MH. National project for cancer registry. Proposing a model by the national cancer for cancer registry. Ministry of Health, Treatment and Education; 2002.
5. Gohari MR, Mahmoudi M, Kazem M, Pasha E, Khodabakhshi R. Recurrence in breast cancer analysis with frailty model. Saudi Med J; 2006. 27(8):1187-93.
6. Bernstein L, Ross RK. Endogenous hormones and breast cancer risk. Epidemiol Rev; 1993. 15:48-65.
7. Cowper DC, Kubal JD, Maynard C, Hynes DM. A primer and comparative review of major S mortality databases. Ann Epidemiol; 2002. 12:462-8.
8. Lamont B.E, Herndon E J, Weeks C J, Henderson I, Craig C E, Schilsky L R, et al. Measuring disease-free survival and cancer relapse using medicare claims from calgb breast cancer trial participants (Companion to 9344). JNCI; 2006. 98(18):1335-8.
9. Compelling disease-free survival results in breast cancer trial prompt independent researchers to offer patients the opportunity to switch to Femara<sup>®</sup>, as reported in New England Journal of Medicine. 2003. Novartis International AG. Available from: URL: <http://www.novartis.com>
10. Ska N, Murawska M, Pogoda K. Breast cancer brain metastases: differences in survival depending on biological subtype, RPA RTOG prognostic class and systemic treatment after whole-brain radiotherapy (WBRT). Annals of Oncology; 2010. 21:942-48.
11. Kleinbaum GD, Kupper LL, Muller EK, Nizam A. Applied regression analysis and multivariable methods. New York: Springer; 1998.

ساله برابر با ۷۷/۳ درصد گزارش گردید (۱۸). در مطالعه کومار و همکاران میانه زمان بقای بیماران با متاستاز سرطان پستان از ۲۲ ماه تا ۴۲ ماه بود (۱۹). بروز متاستاز در ۲۵ درصد از بیماران مورد مطالعه مشاهده شد که هشت درصد از آنان متاستاز دوم را نیز تجربه نمودند. وحیدنیا و منتظری در مطالعه خود در ۱۹/۷ درصد بیماران سرطان پستان متاستاز را گزارش نمودند (۱۳). در این مطالعه تعداد گره های درگیر، به عنوان یک عامل موثر در بقای بدون بیماری شناخته شد که این یافته در بسیاری از مطالعات تایید شده است (۲۰-۲۳). گیرنده استروژن در مطالعه حاضر معنی دار بود که این یافته در مطالعات دیگری نیز نشان داده شد (۲۴ و ۲۵). با وجود این در برخی از مطالعات، گیرنده استروژن معنی دار در پیش آگهی بقای بدون بیماری نمی باشد (۲۶ و ۲۷). گیرنده پروسستروژن نیز برخلاف برخی از مطالعات (۲۸ و ۲۹)، در این مطالعه معنی دار نیست که توسط برخی دیگر از مطالعات تایید می شود (۳۰). در این مطالعه، درجه بدخیمی تومور، یک عامل در بقای بدون بیماری در نظر گرفته شد که در برخی از مطالعات نیز به عنوان عامل معنی دار گزارش شده است (۳۱). بیماران با مرحله اول بیماری، بقای بیشتری نسبت به بیماران با مرحله دوم و سوم بیماری داشتند. در طول دوره پیگیری بیماران تحت مطالعه، هیچ یک از دو پیشامد مرگ یا متاستاز برای بیماران با درجه بدخیمی سطح یک مشاهده نشد. مثبت بودن HER2 یک عامل معنی دار در بقای بدون بیماری تعیین شد که در برخی از مطالعات، این یافته تایید شده است (۱۰ و ۳۲). در برخی دیگر به عنوان عامل معنی دار شناخته نشده است (۳۳). اندازه تومور در این مطالعه مطابق با برخی از مطالعات دیگر، در بقای بدون بیماری معنی دار نبود (۳۴) ولی در برخی از مطالعات دیگر معنی دار بود (۳۵). این مطالعه نشان می دهد عوامل گیرنده استروژن، HER2، درجه بدخیمی تومور و تعداد گره های درگیر بر بقای بدون بیماری سرطان پستان موثر بوده اما دلیلی بر نقش پیش آگهی دهنده اندازه تومور، سن بیمار و PR یافت نگردید. بسیاری از بیماران در مراحل پیشرفته برای درمان مراجعه نموده بودند که لزوم آگاهی بخشی به زنان جامعه در خصوص بیماری سرطان پستان جهت تشخیص زودهنگام بیماری را آشکار می نماید.

25. Alexieva FJ, Van putten WLJ, Blankenstein A, Blonk vander J, Klijn JGM. The prognostic value and relationships of patient characteristics, estrogen and progesterin receptors, and site of relapse in primary breast cancer. *Cancer*; 1988. 4:758-68.
26. Horita K, Yamaguchi A, Hirose K, Ishida M, Noriki S, Imamura Y, et al. Prognostic factors affecting disease-free survival rate following surgical resection of primary breast cancer. *Eur J Histochem*; 2001. 45(1):73-84.
27. Wolberg WH, Street WN, Mangasarian OL. Importance of nuclear morphology in breast cancer prognosis; 1999. 5:3542-48.
28. Heitz F, Rochon J, Harter P, Lueck HJ, Fisseler-Eckhoff A, Barinoff J, et al. Cerebral metastases in metastatic breast cancer: disease-specific risk factors and survival. *Ann Oncol*. 2011. 22(7):1571-81.
29. Louis P, Pertschuk DO, Joseph G, Feldman DPH, Karen RN, Anne C. et al. Immunocytochemical detection of progesterone receptor in breast cancer with monoclonal antibody. Relation to biochemical assay, disease-free survival and clinical endocrine response. *Cancer*; 2006. 62(2):342-49.
30. Dawood S, Broglio K, Esteva FJ, Ibrahim NK, Kau SW, Islam R, et al. Defining prognosis for women with breast cancer and CNS metastases by HER2 status. *Ann Oncol*. 2008. 19:1242-48.
31. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*. 1991. 19(5):403-10.
32. Brogi E, Murphy CG, Johnson ML, Conlin AK, Hsu M, Patil S, et al. Breast carcinoma with brain metastases: clinical analysis and immunoprofile on tissue microarrays. *Ann oncol*; 2011. 21: 37-43.
33. Rondeau V, Mathoulin PS, Tanneau L, Sasco A, MacGrogan G, Debled M. Separate and combined analysis of successive dependent outcomes after breast-conservation surgery: recurrence, metastases, second cancer and death. *BMC Cancer*; 2010. 10: 697-709.
34. Lackowska B, Niezabitowski A, Rys J, Skolyszewski J, Stelmach A, Gruchala A, et al. S-phase fraction and menopausal status as the most important prognostic factors of disease-free survival for node negative patients with breast cancer. A prospective study. *Pol J Pathol*; 2003. 54(2):101-10.
12. Therneau MT, Grambsch MP. Modeling survival data: extending the Cox model. New York: Springer; 2000.
13. Vahdaninia M, Montazeri A. Breast cancer in Iran: a survival analysis. *Asian Pac J Cancer Prev*; 2004. 5(2):223-25
14. Mousavi SM, Mohagheghi MA, Mousavi Jerrahi A, Nahvijou A, Seddighi Z. Outcome of breast cancer in Iran: a study of Tehran center registry data. *Asian Pac J Cancer Prev*; 2008. 9(2):275-78.
15. Sajadi A, Gregory H, Bajdik CH, Bashash M, Ghorbani A, Nouraie M, et al. Comparison of breast cancer survival in two populations: Ardabil, Iran and British Columbia, Canada. *BMC Cancer*; 2009. 9: 381-86.
16. Heydari ST, Mehrabani D, Tabei SZ, Azarpira N, Vakili MA. Survival of breast cancer in southern Iran. *IJCP*; 2009. 1: 51-54.
17. Akbari ME, Khayamzadeh M, Khoshnevis SJ, Nafisi N, Akbari A. Five and ten years survival in breast cancer patients mastectomies vs. breast conserving surgeries personal experience. *IJBC*; 2008. 1(2): 53-56.
18. Uday CK, Devarayalu B, Shaik M. Overall Survival rate in Breast Cancer patients treated with 5- Fluorouracil: a review of randomized clinical trials *JPBMS*; 2010. 1(4): 132-35.
19. Demicheli R, Bonadonna G, Hrushesky WJM, Michael W, Pinuccia V. Menopausal status dependence of the timing of breast cancer recurrence after surgical removal of the primary tumour; 2004. Available from: URL: <http://breast-cancer-research.com>
20. Beck P, Diane KW, Downey W, Butler JD. Statin use and the risk of breast cancer. *JCE*. 2003. 56: 280-85.
21. Habibi G, Leung S, Jennifer HL, Gelmon K, Masoudi H, Turbin D, et al. Redefining prognostic factors for breast cancer: YB-1 is a stronger predictor of relapse and disease-specific survival than estrogen receptor or HER-2 across all tumor subtypes; 2008. Available from: URL: <http://breast-cancer-research.com>
22. Yoshida M, Shimizu CH, Fukutomi T, Tsuda H, Kinoshita T, Akashi-Tanaka S, Ando M, Hojo T, Fujiwara Y, et al. Prognostic factors in young japanese women with breast cancer: Prognostic value of age at diagnosis. *Jpn J Clin Oncol*; 2011. 41(2):180-89.
23. Baitchev G, Gortchev G, Velkova A, Deliisky T. Predictors of recurrence in stage I invasive breast carcinoma. *Radiol Oncol*; 2001. 35(2):133-37.
24. Koizumi M, Yoshimoto M, Kasumi F, Iwase T. An open cohort study of bone metastasis incidence following surgery in breast cancer patients. *BMC Cancer*; 2010. 10:381-85.

## Disease-Free Survival of Breast Cancer Patients and Identification of Related Factors

**Reza Khodabakhshi, MD.** Oncologist, Fayazbakhsh Hospital, Tehran, Iran. rokhl7@yahoo.com

**\*Mahmood Reza Gohari, PhD.** Assistant Professor of Biostatistics, Faculty of Management & Medical Information, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran (\*Corresponding author). m-gohari@sina.tums.ac.ir

**Zeynab Moghadamifard, MSc** in Biostatistics, Faculty of Management & Medical Information, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. moghadam.golnar@gmail.com

**Hossein Foadzi, MD.** Oncologist, Fayazbakhsh Hospital, Tehran, Iran. hfoadzi@yahoo.com

**Nasim Vahabi, MSc** in Biostatistics, Faculty of Management & Medical Information, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. nasim\_vahabi@yahoo.com

### Abstract

**Background:** Breast cancer is the most common cancer among women especially in eastern Mediterranean region. Disease-free survival is common to evaluate the treatment of cancers. Several factors have been determined as prognostic factors for disease-free survival in studies.

**Methods:** In this cross-sectional study, during 2005-2007, 153 women with breast cancer were treated in Fayazbakhsh hospital, Tehran. These patients had no metastasis at the time of diagnosis. Patients underwent MRM or BCS surgery. All patients followed until 2011 April. Metastases were diagnosed with x-ray, Biochemical methods, ultrasound with oncologist confirmation. A Cox's regression with time to first event variable was used to determine the prognostic factors. Kaplan-Myer method was used to estimate the survival function. All statistical methods ran in R software version 2.10.

**Results:** Out of 133 patients, 25(18.8%) died and 108(81.2%) were alive. Out of alive patients, 99(74.4%) without metastasis and 9 patients(6.8%) experienced a metastasis. Using Kaplan-Myer estimation showed that disease-free survival was 64 months, and five years rate of disease-free was 72 percent. Increasing in disease-free survival was associated with low grade of tumor, low number of involved lymph nodes, ER negative and HER2 negative. Odds ratio of metastasis or death for HER2 positive was 2.46 times of HER2 negative. Patients with grade 3 had risk of metastasis 1.69-fold of grade2.

**Conclusion:** The result of this study showed that HER2, ER, Grade and number of involved lymph nodes were prognostic factors. Age, size of tumor and PR were not identified as prognostic factors.

**Keywords:** Breast cancer, Recurrent, Metastasis, Disease-free survival.